

### **Béta-2 mimétiques d'action courte : restriction de l'utilisation de ces médicaments en obstétrique**

1. Qu'est ce que la tocolyse ?
2. Pourquoi une réévaluation du rapport Bénéfice/Risque des béta-2 mimétiques a-t-elle été entreprise dans les indications en obstétrique?
3. Quelles sont les conclusions du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments ?
4. Je suis actuellement traitée par un de ces médicaments, que dois-je faire ?
5. Quelles sont les alternatives thérapeutiques ?
6. J'ai été traitée par un de ces médicaments dans le passé, est-ce qu'il y a un risque pour moi ?
7. Est-ce que le rapport bénéfice risque de ces médicaments est remis en cause dans ses autres indications, notamment dans le traitement de l'asthme ?
8. Quels sont les médicaments commercialisés en France concernés par cette réévaluation ?
9. Quelles sont les prochaines étapes ?
10. Dans l'attente de ces modifications, quelles sont les recommandations de l'ANSM pour les professionnels de santé?
11. A qui puis-je m'adresser pour avoir des informations complémentaires ?

#### **1. Qu'est ce que la tocolyse ?**

La tocolyse est le fait d'inhiber ou de réduire les contractions utérines dans le cadre de menaces d'accouchement prématuré ou de toute autre situation obstétricale le nécessitant (par exemple, pendant l'accouchement). Les béta 2 mimétiques d'action courte agissent en relaxant le muscle utérin permettant d'empêcher que l'accouchement ait lieu prématurément ou de corriger/prévenir les anomalies de la contraction utérine durant le travail, avant une césarienne ou lors d'interventions chirurgicales sur l'utérus chez la femme enceinte.

Les béta 2 mimétiques par voies orale ou rectale sont indiqués uniquement dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré, en relais des béta 2 mimétiques par voie injectable ou seules. Les béta 2 mimétiques par voie injectable sont indiqués dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré, mais aussi dans les anomalies de la contraction utérine durant le travail (dystocie dynamique de démarrage, hypercinsésie lors du travail), en prévention des contractions utérines avant une césarienne ou lors d'interventions chirurgicales sur l'utérus chez la femme enceinte.

#### **2. Pourquoi une réévaluation du rapport Bénéfice/Risque des béta-2 mimétiques a-t-elle été entreprise dans les indications en obstétrique?**

Suite à une alerte de l'agence américaine du médicament (FDA) relative aux risques d'effets indésirables cardiovasculaires potentiellement mortels, la Hongrie a souhaité porter ce dossier au niveau européen afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de ces produits dans toutes les indications obstétricales. Cette évaluation a été initiée en décembre 2012 par l'agence européenne des médicaments (EMA).

### **3. Quelles sont les conclusions du Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments ?**

Le PRAC confirme le risque d'effets cardio-vasculaires graves chez la femme associé à l'utilisation des bêta 2 mimétiques dans la tocolyse (notamment risque d'arythmie cardiaque, d'ischémie myocardique, d'infarctus du myocarde ou d'œdème pulmonaire). Ces effets indésirables cardiovasculaires peuvent être fatals, aussi bien pour la mère que pour le fœtus.

Le rapport bénéfice/risque devient ainsi défavorable pour les formes orales ou rectales (suppositoire) dans la tocolyse, en raison d'une efficacité thérapeutique limitée de ces formes dans cette indication, que ça soit en relais de l'utilisation des formes injectables ou bien seules.

En revanche, pour les formes injectables, en raison de leur efficacité démontrée, ce rapport bénéfice/risque reste favorable dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré sous réserve d'une restriction de leur utilisation et ce afin de limiter les risques encourus par les patientes :

- ⇒ Une durée d'utilisation limitée à 48h en milieu hospitalier sous surveillance médicale,
- ⇒ Une restriction de l'indication à la prise en charge des menaces d'accouchement prématuré non compliquées entre 22 et 37 semaines de gestation chez les patientes sans contre-indications médicales ou obstétricales,
- ⇒ Une contre-indication pour les âges gestationnels inférieurs à 22 semaines et en cas de facteurs de risque cardiovasculaires.

Le PRAC a également considéré que le rapport bénéfice/risque pour les formes injectables restait favorable dans les anomalies de la contraction utérine durant le travail (dystocie dynamique de démarrage, hypercinésie lors du travail) et en prévention des contractions utérines avant une césarienne. En revanche, le PRAC a jugé le rapport bénéfice/risque défavorable dans la prévention des contractions utérines lors d'interventions chirurgicales sur l'utérus chez la femme enceinte, en l'absence d'efficacité démontrée dans cette indication.

### **4. Je suis actuellement traitée par un de ces médicaments, que dois-je faire ?**

L'administration des bêta 2 mimétiques par voie injectable est réalisée à l'hôpital sous la surveillance d'un professionnel de santé, généralement pour une courte période. Le professionnel de santé qui vous prendra en charge est encouragé par l'ANSM à appliquer les restrictions d'utilisation évoquées ci-dessus.

En revanche, si vous prenez un traitement par voie orale ou rectale, n'arrêtez pas le traitement avant d'en avoir parlé au médecin ou à la sage-femme qui vous suit pendant votre grossesse. Ces derniers envisageront avec vous une modification de votre prise en charge, adaptée à votre situation personnelle.

### **5. Quelles sont les alternatives thérapeutiques ?**

L'efficacité d'un traitement par bêta 2 mimétiques par voie orale ou rectale afin de retarder un accouchement prématuré est limitée. Les bêta 2 mimétiques par voie injectable conserve un intérêt car ils permettent de retarder l'accouchement pendant une brève période afin d'administrer en urgence des corticoïdes pour favoriser la maturation des poumons de l'enfant.

Vous pouvez ressentir des contractions utérines pendant la grossesse mais elles provoquent rarement une fausse-couche ou un accouchement prématuré. En cas de doutes, consultez votre médecin ou votre sage-femme qui pourra adapter votre prise en charge à votre situation personnelle.

### **6. J'ai été traitée par un de ces médicaments dans le passé, est-ce qu'il y a un risque pour moi ?**

Non. Il n'y a pas de danger pour les femmes qui ont pris ce médicament dans le passé – le risque cardio-vasculaire est concomitant de l'utilisation.

**7. Est-ce que le rapport bénéfice risque de ces médicaments est remis en cause dans ses autres indications, notamment dans le traitement de l'asthme ?**

Non. La réévaluation du bénéfice/risque ne concerne que les indications relatives à l'obstétrique (cf Question 1). Elle ne concerne donc pas les indications en pneumologie (notamment les bêta 2 mimétiques administrés par inhalation).

**8. Quels sont les médicaments commercialisés en France concernés par cette réévaluation ?**

Les médicaments concernés sont : Bricanyl 0,5 mg/ 1 ml solution injectable en ampoule, Salbumol 1 mg suppositoire, Salbumol 2 mg comprimé, Salbumol 0,5 mg/1 ml, solution injectable, Salbumol Fort 5 mg/5 ml solution pour perfusion intraveineuse en ampoule et génériques (Salbutamol Renaudin 5 mg/5 ml solution pour perfusion intraveineuse en ampoule et Salbutamol Mylan solution pour perfusion intraveineuse en ampoule).

**9. Quelles sont les prochaines étapes ?**

Le comité de coordination européen (CMDh) de l'Agence européenne du médicament a approuvé la recommandation du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC). L'Autorisation de mise sur le marché (AMM) des formes orales et rectales (Salbumol 1 mg suppositoire et Salbumol 2 mg comprimé) sera retirée à compter du 2 décembre 2013. L'AMM des bêta 2 mimétiques par voie injectable sera modifiée pour tenir compte des restrictions d'indications et permettre le renforcement de l'information relative aux risques cardiovasculaires.

**10. Dans l'attente de ces modifications, quelles sont les recommandations de l'ANSM pour les professionnels de santé?**

L'ANSM recommande aux professionnels de santé d'appliquer sans attendre les restrictions d'utilisation évoquées ci-dessus pour les formes injectables (question 3) et de ne plus initier de traitement par bêta 2 mimétiques administrés par voie orale ou rectale.

**11. A qui puis-je m'adresser pour avoir des informations complémentaires ?**

N'hésitez pas à interroger votre pharmacien, votre médecin généraliste, votre gynécologue obstétricien ou votre sage-femme, qui pourront vous apporter des informations sur ces médicaments.

*Inscrivez-vous à la nouvelle newsletter mensuelle de l'ANSM : ANSM Actu ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr))*